


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ³ : C07F 9/10, 9/09, 9/24 A61K 31/66	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 84/ 00367 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Februar 1984 (02.02.84)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE83/00124 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. Juli 1983 (06.07.83) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 32 25 213.7 P 32 39 817.4 (32) Prioritätsdaten: 6. Juli 1982 (06.07.82) 27. Oktober 1982 (27.10.82) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Bunsenstrasse 10, D-3400 Göttingen, (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : EIBL, Hansjörg [DE/DE]; Steinweg 51, D-3406 Bovenden (DE). (74) Anwalt: WEICKMANN, FINCKE, WEICKMANN, HUBER, LISKA, PRECHTEL; Möhlstrasse 22, D-8000 München 86, (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE83/00124 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. Juli 1983 (06.07.83) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 32 25 213.7 P 32 39 817.4 (32) Prioritätsdaten: 6. Juli 1982 (06.07.82) 27. Oktober 1982 (27.10.82) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Bunsenstrasse 10, D-3400 Göttingen, (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : EIBL, Hansjörg [DE/DE]; Steinweg 51, D-3406 Bovenden (DE). (74) Anwalt: WEICKMANN, FINCKE, WEICKMANN, HUBER, LISKA, PRECHTEL; Möhlstrasse 22, D-8000 München 86, (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE83/00124 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. Juli 1983 (06.07.83) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 32 25 213.7 P 32 39 817.4 (32) Prioritätsdaten: 6. Juli 1982 (06.07.82) 27. Oktober 1982 (27.10.82) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Bunsenstrasse 10, D-3400 Göttingen, (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : EIBL, Hansjörg [DE/DE]; Steinweg 51, D-3406 Bovenden (DE). (74) Anwalt: WEICKMANN, FINCKE, WEICKMANN, HUBER, LISKA, PRECHTEL; Möhlstrasse 22, D-8000 München 86, (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: NEW GLYCERINE DERIVATIVES FOR THE SYNTHESIS OF PHOSPHOLIPIDES (54) Bezeichnung: NEUE GLYCERINDERIVATE ZUR SYNTHESE VON PHOSPHOLIPIDEN				
(57) Abstract New derivatives of glycerine having the formulas (I, II and III), wherein the symbol Z represents the methyl rest, a beta-unsaturated alkyl rest, an alkyl-aryl rest or a benzyl rest, or a cation equivalent, wherein the symbols R¹ and R², being similar or different, represent a hydrogen atom, a rest R or an acyl rest -COR or a trityl rest with the proviso that it is in the position 1 or 3, wherein R represents an alkyl rest optionally unsaturated and/or substituted by halogen, hydroxy, carboxy, cyclo-alkyl or aryl, wherein the symbol X represents O, NH or N(R³) and the symbol R³ when the symbol X represents O or NH represents an alkyl rest optionally unsaturated and/or substituted by halogen, amino, methyl-amino, dimethyl-amino, trimethyl-ammonio, hydroxy, carboxy, cyclo-alkyl or aryl, or when X is O, also D- or L-20-tert.-butyl-oxycarbonyl-amino-2-tert.-butyloxycarbonyl-ethyl, 1,2- or 2,3-isopropylidene-dioxypropyl, 1,2-, 1,3 or 2,3-dibenzoyloxy-propyl, 1,2,3,4,5-penta-benzoyloxy-cyclohexyl or N-alkyl-amino-alkyl, or else when X is NH, also 1,2-dihydroxypropyl and when X is N(R³), of similar or different meaning, represent hydrogen or an alkyl rest optionally unsaturated and/or substituted by halogen, cyclo-alkyl or aryl. The compounds of the invention are valuable intermediates and have, at least partially, an anti-tumoral activity.				
(57) Zusammenfassung Neue Glycerinderivate der Formeln I, II und III, worin Z Methyl ein β-ungesättigter Alkyl-, Alkylaryl- oder ein Benzylrest oder ein Äquivalent eines Kations ist, R¹ und R² gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, den Rest R oder den Acylrest -COR bedeuten, in 1- oder 3-Stellung auch Trityl, R gegebenenfalls ungesättigtes oder/und mit Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cycloalkyl oder Aryl substituiertes Alkyl bedeutet, X die Bedeutung O, NH oder N(R³) besitzt, und R³, wenn X = O oder NH ist, gegebenenfalls ungesättigtes oder/und mit Halogen, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Trimethylammonio, Hydroxy, Carboxy, Cycloalkyl oder Aryl substituiertes Alkyl bedeutet oder wenn X = O ist, auch D- oder L-2-tert.-Butyloxycarbonylamino-2-tert.-butyl-oxycarbonyläthyl, 1, 2- oder 2,3-Isopropyliden-dioxypropyl, 1,2-, 1,3- oder 2,3-Dibenzoyloxy-propyl, 1,2,3,4,5-Pentabenzoyloxy-cyclohexyl, oder N-Alkyl-aminoalkyl bedeuten kann und wenn X = NH ist, auch 1,2-Dihydroxypropyl bedeuten kann und, wenn X = N(R³) ist, gleich oder verschieden ist und Wasserstoff gegebenenfalls ungesättigtes oder/und mit Halogen, Cycloalkyl oder Aryl substituiertes Alkyl sein kann, sind interessante Zwischenprodukte und teilweise tumorwachstumshemmend.				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	LI	Liechtenstein
AU	Australien	LK	Sri Lanka
BE	Belgien	LU	Luxemburg
BR	Brasilien	MC	Monaco
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MG	Madagaskar
CG	Kongo	MR	Mauritanien
CH	Schweiz	MW	Malawi
CM	Kamerun	NL	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	NO	Norwegen
DK	Dänemark	RO	Rumänien
FI	Finnland	SE	Schweden
FR	Frankreich	SN	Senegal
GA	Gabun	SU	Soviet Union
GB	Vereinigtes Königreich	TD	Tschad
HU	Ungarn	TG	Togo
JP	Japan	US	Vereinigte Staaten von Amerika
KP	Demokratische Volksrepublik Korea		

Neue Glycerinderivate zur Synthese von Phospholipiden

Die Erfindung betrifft neue Glycerinderivate zur Synthese von Phospholipiden, wie Diester-, Monoester-, Monoäther-, Äther/Ester- und Diäther-phospholipiden und entsprechenden Phosphorsäureamid-Analoga.

5

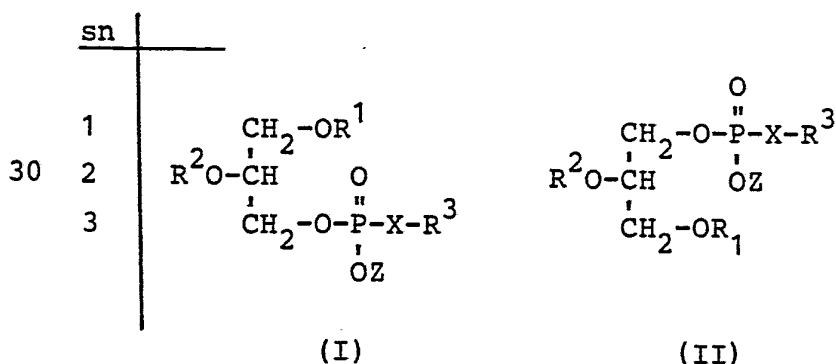
Glycerinphosphatide sind biologisch und technisch äußerst wichtige Substanzen. Die Isolierung reiner, einheitlicher Glycerinphosphatide aus natürlichen Geweben ist außerordentlich schwierig und kostspielig. Ihre Synthese ist vor allem dann problematisch, wenn Glycerinphosphatide hergestellt werden sollen, in denen Glycerin mit ganz bestimmten Resten in ganz bestimmter Stellung acyliert sein soll.

- 15 E. Cubero Robles et al (Rec. Trav. Chim. 86 (1976), 762; Biochim. Biophys. Acta 187 (1969), 520) beschreiben zum Beispiel eine Synthese von Glycerinphosphatiden mit gemischten Fettsäureresten durch Acylierung von 1-Palmitoyl-sn-glycerin-3-phosphorcholin und Fettsäureanhydriden in Gegenwart von Na_2O . Bei diesem Verfahren findet jedoch in hohem Maße ein Austausch der Acylgruppen statt, wodurch die Selektivität, d. h. ganz gezielte Einführung bestimmter Acylreste, in bestimmter Stellung stark vermindert wird (vgl. K. M. W. Keough, P. J.
- 20

- 2 -

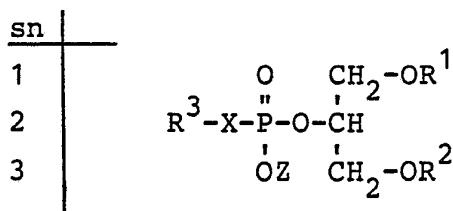
- Davis, Biochemistry 18 (1979), 1453). Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist es, daß während der Acylierungsstufe in erheblichem Maße auch eine Wanderung des Phosphorsäurerests aus der 3- in die 2-Stellung erfolgt. Auch bei der Reacylierung von Monoacyl-glycerinphosphorsäureestern können Umlagerungen sowohl von Fettsäuren als auch von Phosphatresten auftreten (vgl. A. Plücker und E.A. Dennis, Biochemistry (1982), 21, 1743 - 1750; H. Eibl, Chem. Phys. Lipids (1980), 26, 405 - 429; H. Eibl, Liposomes: From Physical Structure to Therapeutic Application: Chapter 2: Phospholipid Synthesis (1981), 19 - 59; C. G. Knight, Ed., Elsevier, Amsterdam).
- Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, Ausgangsprodukte und Wege zur Herstellung von Glycerinphosphatiden (Phospholipiden) bereitzustellen, bei denen die genannten Probleme nicht auftreten und die eine definierte Verteilung von Acyl-, Alkyl- und Phosphatresten über die Positionen 1, 2 und 3 des Glycerinmoleküls erlauben. Diese Aufgabe wird mit der vorliegenden Erfindung gelöst.

Gegenstand der Erfindung sind Glycerinderivate der Formeln I, II und III



RESEARCH

- 3 -



5

(III)

worin Z Methyl, gegebenenfalls einen Phenylrest enthaltendes Alkyl mit einer C-C-Mehrfachbindung in β -Stellung, Benzyl oder ein Äquivalent eines physiologisch

10 verträglichen Kations, vorzugsweise Methyl, ist, R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, den Rest R oder den Acylrest -COR bedeuten, in 1- oder 3-Stellung auch Trityl, R Alkyl mit 1 bis 24 Kohlenstoffatomen oder Halogen-, Hydroxy- oder Carboxyalkyl

15 mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt und Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten kann, und durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Arylreste substituiert sein kann, und worin eine Hydroxy- und/oder Carboxygruppe

20 auch eine Schutzgruppe enthalten kann, X die Bedeutung O, NH oder $\text{N}(\text{R}^3)$ besitzt, und R^3 , wenn $\text{X} = \text{O}$ ist, Alkyl mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder Halogen-, Hydroxy- oder Carboxyalkyl oder auch Amino-, Methylamino-, Dimethylamino- oder Trimethylammonioalkyl mit

25 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt und Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten kann, und durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Arylreste substituiert sein kann, bedeutet, worin eine Hydroxy- und/oder Carboxygruppe

30 auch eine Schutzgruppe enthalten kann, D- oder L-2-tert.-Butyloxycarbonylamino-2-tert.-butyloxy-carbonyläthyl, 1,2- oder 2,3-Isopropyliden-dioxy-propyl, 1,2-, 1,3- oder 2,3-Dibenzyloxy-propyl, 1,2,3,4,5-Pentabenzoyloxy-cyclohexyl oder Aminoalkyl und N-Alkylaminoalkyl mit 2

35

- 4 -

bis 14 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten, worin die Aminogruppen auch Schutzgruppen enthalten können, bedeutet, wenn $X = NH$ ist, Alkyl mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder Halogen-, Hydroxy- oder Carboxyalkyl oder auch Amino-, Methylamino-, Dimethylamino- oder Trimethylammonioalkyl mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt und Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten kann, und durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Arylreste substituiert sein kann, oder 1,2-Dihydroxypropyl bedeutet, worin eine Hydroxy- und/oder Carboxygruppe auch eine Schutzgruppe enthalten kann, und, wenn $X = N(R^3)$ ist, verschieden oder vorzugsweise gleich ist und Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder Halogenalkyl mit 1 bis 12, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, worin eine Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt und Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten kann und durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Arylreste substituiert sein kann, bedeutet.

Eine Alkylgruppe kann verzweigt oder vorzugsweise geradkettig sein und kann Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten. Eine Alkylgruppe mit einer Doppelbindung ist zum Beispiel der als Schutzgruppe dienende Allylrest.

Cycloalkyl ist zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Methylcyclopentyl und vorzugsweise Cyclohexyl.

Ein Arylrest ist insbesondere ein solcher mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Naphthyl-(1) oder -(2), und insbesondere Phenyl. Eine mit einem Phenylrest substituierte Alkylgruppe ist zum Beispiel die als Schutzgruppe dienende Benzylgruppe.

Eine Acylgruppe -COR leitet sich insbesondere von gesättigten und ungesättigten natürlichen Fettsäuren ab, wie zum Beispiel von Behen-, Laurin-, Stearin-, Palmitin-, Myristin-, Caprin- oder Arachinsäure, sowie von Öl-, Linol- oder Arachidonsäure und von höher ungesättigten Fettsäuren.

Halogen kann Fluor, Brom oder Jod sein, und ist insbesondere Chlor.

10

Ein physiologisch verträgliches Kation Z ist vorzugsweise ein ein-, zwei- oder dreiwertiges physiologisch verträgliches Kation, wie z. B. Natrium, Kalium, Calcium und insbesondere Lithium. Wenn Z Alkyl bedeutet mit β -Unsättigung, handelt es sich vorzugsweise um Alkyl oder dessen Homologe.

Schutzgruppen für die Hydroxygruppe sind zum Beispiel Benzyl, Allyl, Trityl, Tetrahydropyranyl, Mesyl und Tosyl; für die Carboxygruppe zum Beispiel tert.-Butyl.

Die Vorstufen der Verbindungen der Formeln I, II oder III mit freien Hydroxygruppen am Phosphor können analog einem für Glycerinderivate bekannten Syntheseweg erhalten werden (vgl. zum Beispiel D. Arnold, H. U. Weltzien und O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 709 (1967), 234 bis 239; H. U. Weltzien und O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 709 (1967), 240 bis 243; H. Eibl u. O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 709 (1967), 244 bis 247); vorzugsweise werden sie nach einem der in der deutschen Patentanmeldung P 31 30 867 der gleichen Anmelderin vom 4. August 1981 oder in der deutschen Patentanmeldung "Neue D-Mannitderivate als Ausgangsprodukte zur Synthese von Phospholipiden" der gleichen Anmelderin vom gleichen Anmeldetag für ähnliche Verbindungen bekannt-

ten Verfahren hergestellt. Die Überführung in den Methyl-
ester erfolgt dann in an sich bekannter Weise, zum Bei-
spiel durch Umsetzung mit Methanol.

- 5 Die Herstellung der Glycerinderivate der Formeln I, II
oder III, in denen Z ein Äquivalent eines physiologisch
verträglichen Kations ist, kann insbesondere durch Um-
setzung des entsprechenden Methylesters ($Z = \text{CH}_3$) mit
einem Halogenid von Z, z. B. mit Lithiumbromid, erfolgen.

10

Es hat sich gezeigt, daß man ausgehend von den Zwischen-
produkten der Formeln I, II oder III auf einfache und
wirtschaftliche Weise Glycerinderivate mit verschiedenen
Resten stellungsspezifisch und mit hoher Selektivität

15 herstellen kann.

Die Verbindungen der Formel I führen zu Phospholipiden
natürlicher Konfiguration (sn-3-Phosphate), die der For-
mel II und III zu Verbindungen mit nicht natürlicher

20 Konfiguration (sn-1- oder -2-Phosphate).

Die vorstehend und nachstehend genannten Glycerinderiva-
te können sowohl als optisch reine Stereoisomere als
auch als Racemate vorliegen.

25

Bei zwei gleichkettigen Fettsäuren oder Alkylresten
und einem Phosphatrest sind drei Stereoisomere möglich;
bei zwei ungleichen Fettsäuren oder Alkylresten und
einem Phosphatrest sind sechs Stereoisomere möglich,
30 die alle aus den Zwischenverbindungen I, II und III er-
halten werden können.

Die Methylgruppe in Formel I, II und III ist in vieler
Hinsicht entsprechenden Benzylgruppen überlegen. Sie

35 besitzt ausreichende Stabilität für die notwendigen

- 7 -

Reaktionsschritte, beispielsweise sind die Phosphorsäuremethylester der Formeln I, II und III stabil bei katalytischer Hydrogenolyse, saurer Trityl- und Propenylabspaltung unter den gewählten Bedingungen. Mit

- 5 Lithiumbromid ist die Methylgruppe leicht und ohne Destruktion des Phospholipidmoleküls wieder entfernbare.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch ein Verfahren zur Weiterverarbeitung der Verbindungen der Formeln I,
10 II oder III zur Herstellung von Phospholipiden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- a) zur Herstellung von Diester-phospholipiden mit gleichen Acylresten von einer Verbindung ausgeht, in der
15 R^1 und R^2 = Wasserstoff bedeutet, diese acyliert und danach mit Lithiumbromid demethyliert, oder
- b) zur Herstellung von Diester-phospholipiden mit ungleichen Acylresten von einer Ausgangsverbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 verschieden sind und R^1
20 Alkanoyl, Benzyl, Allyl oder Trityl und R^2 Alkanoyl, Benzyl oder Allyl bedeutet, wobei ein Rest R^1 oder R^2 eine Alkanoylgruppe ist, eine Benzyl-, Allyl- oder Tritylgruppe R^1 oder R^2 abspaltet, die freierwerdende Hydroxylgruppe acyliert und danach mit
25 Lithiumbromid demethyliert, oder
- c) zur Herstellung von Monoester-phospholipiden von einer Ausgangsverbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 verschieden sind und R^1 Alkanoyl, Benzyl, Allyl oder Trityl bedeutet, R^2 Alkanoyl, Benzyl oder Allyl, wobei
30 ein Rest R^1 oder R^2 eine Alkanoylgruppe ist, und mit Lithiumbromid demethyliert, oder
- d) zur Herstellung von Monoäther-phospholipiden von einer Verbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 verschieden sind und R^1 Alkyl, Benzyl, Allyl oder Trityl
35 bedeutet, R^2 Alkyl, Benzyl oder Allyl, wobei ein Rest

- 8 -

- R^1 oder R^2 eine Alkylgruppe ist, und mit Lithiumbromid demethyliert, oder
- e) zur Herstellung von Äther/Ester-phospholipiden von einer Verbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 verschiedenen sind und R^1 Alkyl, Benzyl, Allyl oder Trityl bedeutet, R^2 Alkyl, Benzyl oder Allyl, wobei ein Rest R^1 oder R^2 eine Alkylgruppe ist, eine Benzyl-, Allyl- oder Tritylgruppe R^1 oder R^2 abspaltet, die entstehende Hydroxygruppe acyliert, und danach mit Lithiumbromid demethyliert, oder
- f) zur Herstellung von Diäther-phospholipiden von einer Verbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 Alkyl sind, und mit Lithiumbromid demethyliert,
- und wenn erforderlich oder erwünscht, in einer nach a) bis f) erhaltenen Verbindung auf an sich bekannte Weise vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/oder den Phosphor enthaltenden Rest aminiert oder in einen anderen Phosphor enthaltenden Rest überführt, wobei die Abspaltung von Benzyl, Allyl oder Trityl auch nach der Aminierung oder Überführung in einen anderen Phosphor enthaltenden Rest erfolgen kann. Nach diesen Verfahren ist auch die Überführung einer Verbindung der Formel I, II oder III in eine andere Verbindung der Formel I, II oder III mit anderen Resten R^1 , R^2 , R^3 oder Z möglich.

Wenn erwünscht oder zweckmäßig, können die Verfahren auch so durchgeführt werden, daß man von einem nach einer der Verfahrensstufen erhaltenen Produkt ausgeht und die restlichen Verfahrensstufen durchführt. Unter Berücksichtigung aller im Molekül vorhandenen Reste ist es zum Beispiel auch möglich, die Reihenfolge der einzelnen Verfahrensstufen zu vertauschen.

Die Acylierung einer freien Hydroxygruppe kann durch

Umsetzung mit Säurechloriden in Gegenwart von Triäthylamin oder Pyridin durchgeführt werden (vgl. H. Eibl und O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 709 (1967), 244). Es ist aber auch möglich, nach an sich bekannten anderen Acylierungsmethoden (zum Beispiel wie von Gupta et al, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74 (1977), 4315 beschrieben) zu arbeiten. Besonders einfach gelingt die Acylierung mit freier Fettsäure und Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart von Dimethylaminopyridin.

10

Die Abspaltung der Tritylgruppe erfolgt unter schwach sauren Bedingungen, vorzugsweise bei einem pH-Wert von 4 bis 6, wobei der günstigste Wert unter Berücksichtigung der übrigen Substituenten im Molekül leicht eruiert werden kann. Die Allyl- und Benzylschutzgruppen sind hierbei vollkommen stabil. Die Reaktion kann in einem wäßrigen oder wäßrig-organischen, aber auch in einem rein organischen Medium, wie zum Beispiel in absolutem Äthanol, in Gegenwart von HCl oder H_2SO_4 durchgeführt werden. Das organische Lösungsmittel kann dabei ein mit Wasser mischbares oder aber auch ein mit Wasser nur teilweise oder nur wenig mischbares inertes Lösungsmittel sein. Die Reaktion erfolgt, insbesondere beim Arbeiten in einem Zweiphasensystem, vorteilhafterweise unter starkem Rühren. Die Temperatur beträgt im allgemeinen 20 bis 80°C. Zur Verbesserung der Löslichkeit kann es zweckmäßig sein, einen höheren Alkohol, wie zum Beispiel Propanol-(2), in kleiner Menge zuzusetzen.

30 Die Abspaltung der Benzylgruppe erfolgt durch katalytische Hydrogenolyse. Die Reaktionsbedingungen entsprechen dabei den üblichen Bedingungen. Insbesondere führt man die Hydrogenolyse in einem inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Äthanol, in Gegenwart eines Palladium- oder Platin/Palladium-Katalysators durch, vorzugsweise

bei Raumtemperatur und unter Normaldruck (vgl. H. Eibl et al, Liebigs Ann. Chemie, 738 (1970), 161).

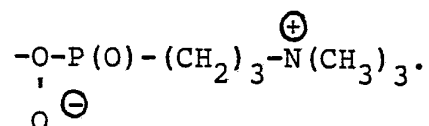
- Die Abspaltung der Allylgruppe (Umlagerung in Propenyl und nachfolgende Abspaltung von Propenyl) kann nach zwei verschiedenen Methoden erfolgen, nämlich 1) unter alkalischen Bedingungen, wie zum Beispiel mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylformamid und anschließende Spaltung mit Brom in gepufferter Lösung bei einem pH-Wert um 5 bis 6, oder 2) durch Umlagerung in Gegenwart eines Palladium-(Kohle)-Katalysators unter Bildung der unter diesen Bedingungen instabilen, spontan abspaltenden Propenylgruppe, wobei zweckmäßigerweise in 80 %-igem Methanol, welches in der wäßrigen Phase 20 % Ameisensäure enthält, bei Rückflußtemperatur gearbeitet wird. Im allgemeinen ist die Variante 1, d. h. die Abspaltung mit Brom, bevorzugt. Zur Abspaltung der Propenylgruppe in 1-Stellung kann auch Jod verwendet werden (Eibl und Lands, Biochemistry 9 (1970), 423). Während aber eine Abspaltung der Propenylgruppe in 2-Stellung mit Jod überhaupt nicht möglich ist, läßt sich eine solche Abspaltung überraschenderweise mit Brom vollständig und in wenigen Minuten durchführen.
- Die Demethylierung des Phosphorsäuremethylesters mit Lithiumbromid erfolgt durch Kochen in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Methyläthylketon.
- Die Aminierung des Phosphor enthaltenden Restes kann in an sich bekannter Weise erfolgen (vgl. z. B. H. Eibl u. A. Nicksch, Chem. Phys. Lipids, 22 (1978), 1; W. Diembeck und H. Eibl, Chem. Phys. Lipids, 24 (1979), 237), ebenso die nachträgliche Alkylierung einer freien Aminogruppe.

Erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und II kommt auch eine große Bedeutung aufgrund ihrer besonderen Wirksamkeit auf das Wachstum von Tumoren zu. Es wurde gefunden, daß insbesondere die Glycerinderivate der allgemeinen Formel I und II, in denen R^1 den Rest $-(CH_2)_m-CH_3$, worin m 13 - 19 ist, bedeutet, R^2 ein Wasserstoffatom und, wenn $X = O$ ist, R^3 Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, durch Hydroxy oder Trityloxy ω -substituiertes Alkyl mit 2 bis 11 Kohlenstoffatomen, durch Carboxy oder tert.-Butyloxycarbonyl ω -substituiertes Alkyl mit 1 bis 11 Kohlenstoffatomen, 2-(Amino- oder tert.-Butyloxycarbonylamino)-2-tert.-butyloxycarbonyläthyl, 1,2-Dihydroxy- oder 1,2-Isopropylidendioxy-propyl, Pentahydroxy- oder Pentabenzylloxy-cyclohexyl, oder durch Brom, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Trimethylammonio, tert.-Butyloxycarbonylamino, tert.-Butyloxycarbonylmethylamino ω -substituiertes Alkyl mit 3 - 11 Kohlenstoffatomen bedeutet, wenn $X = NH$ ist, R^3 Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, durch Brom, Hydroxy, Trityloxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder Trimethylammonio ω -substituiertes Alkyl mit 2 - 11 Kohlenstoffatomen, durch Carboxy oder tert.-Butyloxycarbonyl ω -substituiertes Alkyl mit 1 bis 11 Kohlenstoffatomen oder 1,2-Dihydroxy- oder 1,2-Isopropylidendioxy-propyl bedeutet, und, wenn $X = N(R^3)$ ist, R^3 verschieden oder vorzugsweise gleich ist und Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ω -Chloralkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, eine ausgeprägte tumorwachstumshemmende Wirkung besitzen. Diese Wirkung zeigen sowohl die optisch reinen Verbindungen als auch die Racemate. Eine besonders gute Wirkung zeigen Verbindungen der Formel II und insbesondere I, in denen R^1 n-Octadecyl, R^2 Wasserstoff, $X = O$ und R^3 3-Trimethylammoniopropyl bedeuten.

Die ausgeprägte tumorwachstumshemmende Wirkung der er-

findungsgemäßen Lyso-Verbindungen (1-Alkyl-2-OH) beruht zum Teil auf einem völlig neuen Wirkprinzip. Sie werden durch Acyltransferasen nicht oder nur sehr langsam entgiftet. Dies beruht bei einigen der erfindungsgemäßen
 5 Lysoverbindungen, bei denen der Rest R^3 z. B. eine durch Amino- oder alkylsubstituiertes Amino ω -substituierte Alkylgruppe mit mehr als 3 Kohlenstoffatomen ist, darauf, daß zwischen P und N mindestens 3 Methylengruppen liegen, wie z. B. in der Gruppierung

10



In einem solchen Fall greifen Acyltransferasen nicht
 15 mehr an; Phosphorlipasen A_2 greifen noch an, die Acyltransferasen können aber nicht mehr reacylieren.

Die Verbindungen der Formeln I und II, in denen R^1 den Rest $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$, worin m 13 bis 19 ist, und R^2 einen
 20 Acylrest COR bedeutet, wirken als in natürlicher Form vorliegende Vorläufer der vorstehend genannten tumorwirksamen Substanzen. Sie gehen mit Phospholipase A_2 in vivo in die aktiven Substanzen über.

25 Die 1-Alkyl-2-acyl-glycerinderivate sind im Gegensatz zu den 1-Alkyl-2-OH-Verbindungen, in die sie erst enzymatisch überführt werden, nicht hämolytisch; sie können deshalb problemlos höher dosiert werden. Dabei ist es günstig, Matrixmoleküle mit stabilen Ätherstruk-
 30 turen zu verwenden, die durch Phospholipase A_2 nicht gespalten werden, wie insbesondere z. B. 1-Octadecyl-2-oleyl-Verbindungen.

Die Wirksamkeit von Verbindungen auf das Wachstum von
 35 Tumoren wird zweckmäßig an Tumoren in Versuchstieren



bewiesen. Hierfür kommen verschiedene experimentelle Tumoren zur Verwendung, beispielsweise der Ehrlich-Ascites-Tumor, ein Methylcholanthren-induzierter Tumor und ein Myelom-Tumor in Mäusen, ferner ein chemisch induzierter Rattentumor. Die Anti-Tumor-Substanzen werden parenteral in die tumortragenden Versuchstiere verabreicht. Bevorzugt wird die intravenöse und die intra- bzw. subkutane Applikation. Auch die orale Applizierbarkeit ist bei entsprechend höherer Dosierung des Anti-Tumormittels und bei einer physiologisch verträglichen Zubereitung, z. B. in Kapseln, nicht ausgeschlossen.

Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch Arzneimittel, die eine oder mehrere der oben genannten tumorwachstumshemmenden Verbindungen der Formel I oder II als Wirkstoff enthalten. Neben den üblichen pharmazeutischen Konfektionierungs- und/oder Verdünnungsmitteln können diese Arzneimittel neben den Verbindungen der Formel I und II zur Unterstützung der Therapie gegebenenfalls auch noch weitere Wirkstoffe enthalten, sofern diese mit den erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen keine unerwünschten Nebenwirkungen zeigen. Die Dosierungs- und Anwendungsweise entspricht im wesentlichen den für die Anti-Tumormittel der DE-OS 2 619 686 angegebenen Bedingungen, wobei aber aufgrund der höheren Wirksamkeit auch geringere Dosierungen und/oder eine weniger häufige Verabreichung in Frage kommen können. Als Dosierung hat es sich bei der parenteralen Applikation zweckmäßig erwiesen, etwa 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht einzusetzen. Um die Anti-Tumormittel über längere Zeit im Kreislauf persistieren zu lassen, ist es häufig sinnvoll, die Mittel täglich oder in 2- bis 3-tägigen Abständen zu applizieren.

35

Als besonders günstige Arzneimittelszusammensetzung hat sich eine solche erwiesen, bei der die erfindungsgemäße Wirkstoffkomponente aus einer Mischung aus ca. 80 - 95 Gew.-% 1-Alkyl-2-acyl-Verbindung und ca. 20 - 5 Gew.-%
5 1-Alkyl-2-OH-Verbindung besteht. Eine solche Zusammensetzung ist aufgrund des höheren Gehalts an 1-Alkyl-2-acyl-Verbindung nicht hämolytisch.

In den nachfolgenden Schemen A, B und C sind die Möglichkeiten der Variation im Phosphor enthaltenden Rest
10 (polarer Bereich) aufgezeigt, ohne sie darauf zu beschränken (A: Phospholipide; B und C: Phosphatidsäureamide). Ausgehend von den Triphosphorsäureestern (A) oder den entsprechenden Phosphorsäureamiden (B, C) können alle
15 wesentlichen Phospholipide natürlicher Membranen oder deren Analoga auf einfache Weise dargestellt werden.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden die bekannten Nachteile der Synthese von Glycerinphosphatiden, insbesondere die Wanderung der Acylreste und/oder des Phosphorsäurerestes, vermieden. Es hat sich gezeigt, daß
20 die Verbindungen der Formeln I, II und III sehr gute Ausgangsmaterialien zur Herstellung von Glycerinphosphatiden sind, wobei jeder einzelne Verfahrensschritt
25 unter Bedingungen durchgeführt werden kann, durch die die übrigen Substituenten nicht beeinflußt werden.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß das erfindungsgemäße Verfahren eine sehr selektive, einfache und wirtschaftliche Methode zur Herstellung von
30 Phospholipiden darstellt, die vor allem für die stereo- und stellungsspezifische Darstellung von Glycerinphosphatiden mit zwei oder drei verschiedenen Resten von Bedeutung ist.

35

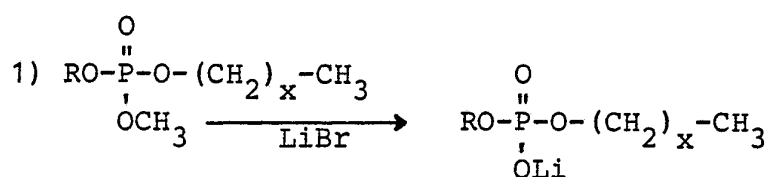
Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter, ohne sie darauf zu beschränken.

Schema A:

5

Diester-, Monoester-, Äther/Ester-, Monoäther- und Di-ätherphospholipide (R = Glyceringrundkörper mit Resten R_1 und R_2 ; $X = 0$).

10

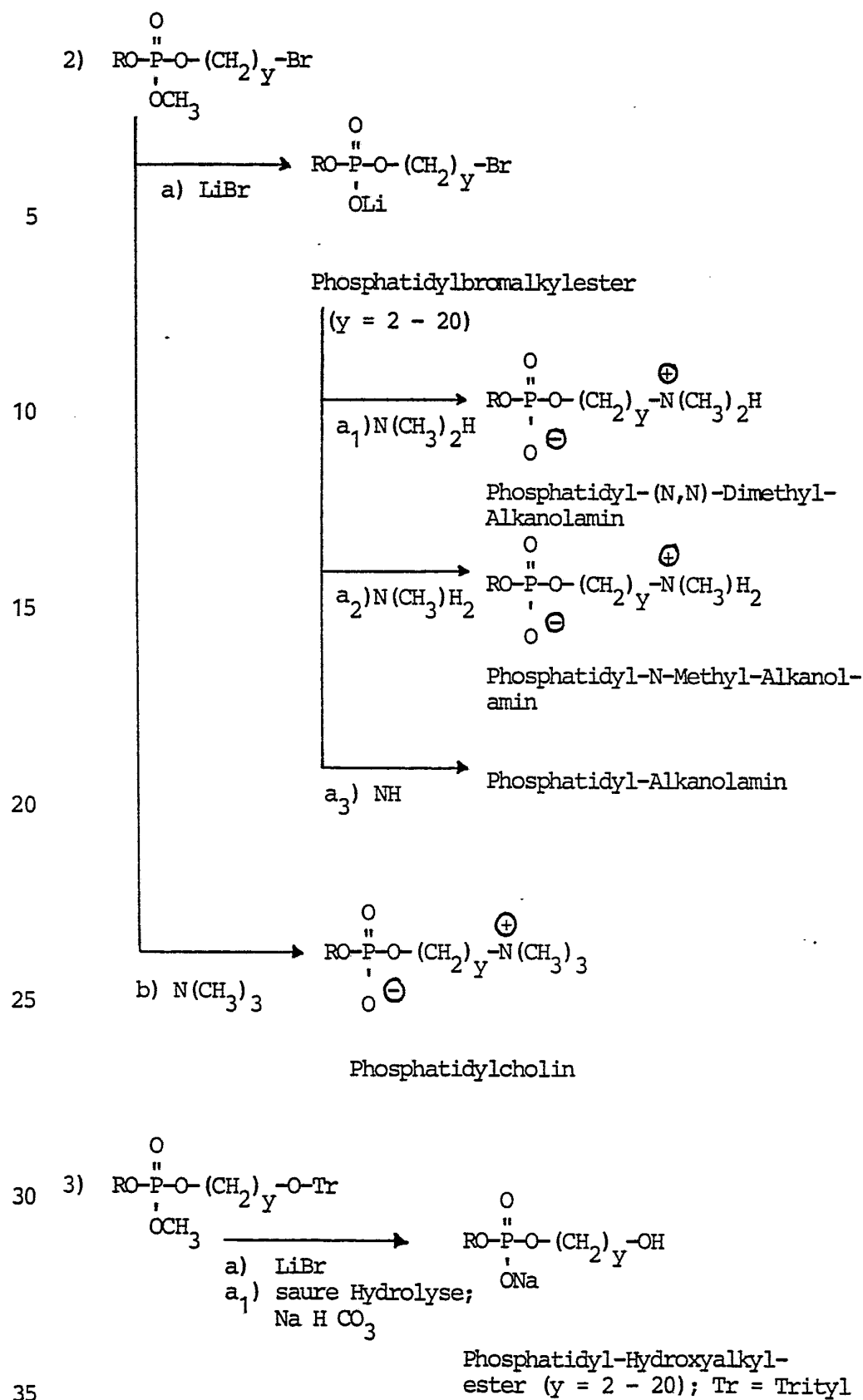


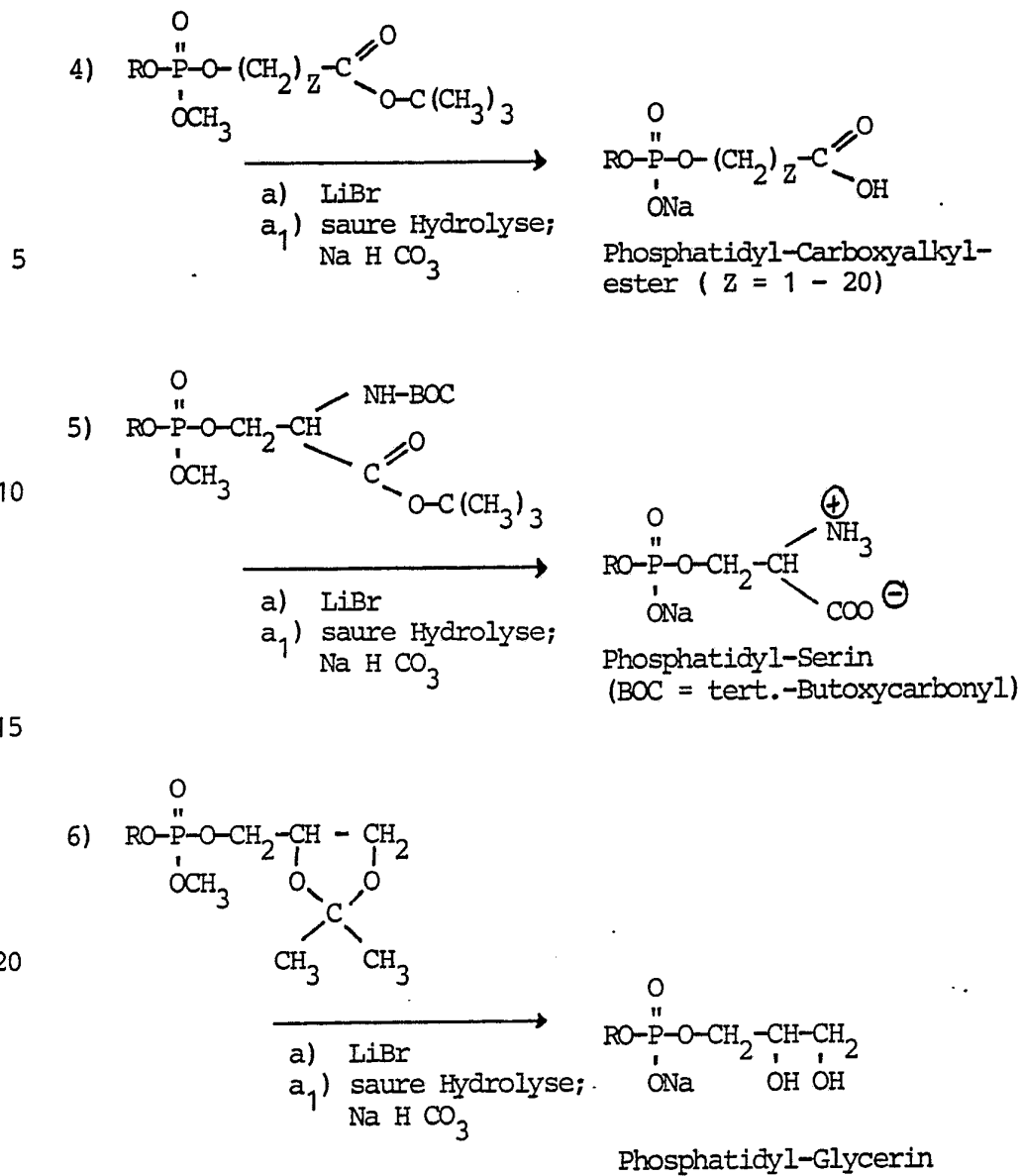
15

Phosphatidylalkylester
($x = 0 - 20$)

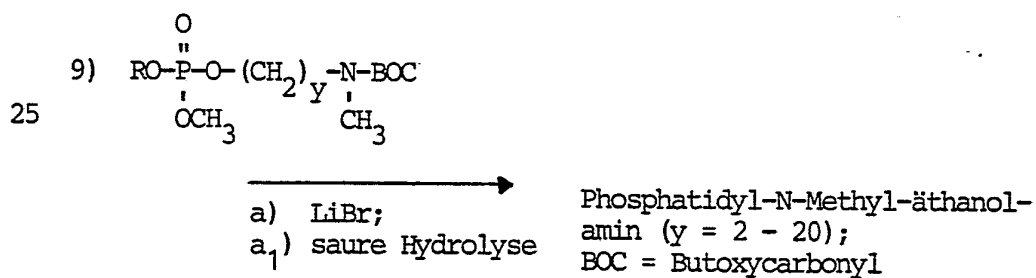
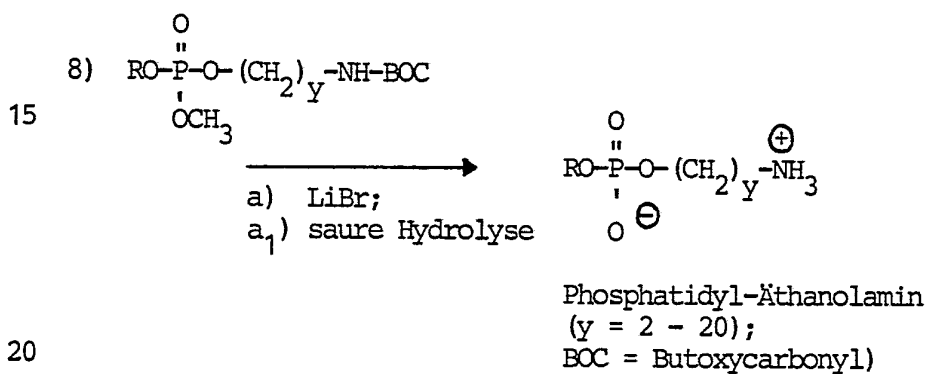
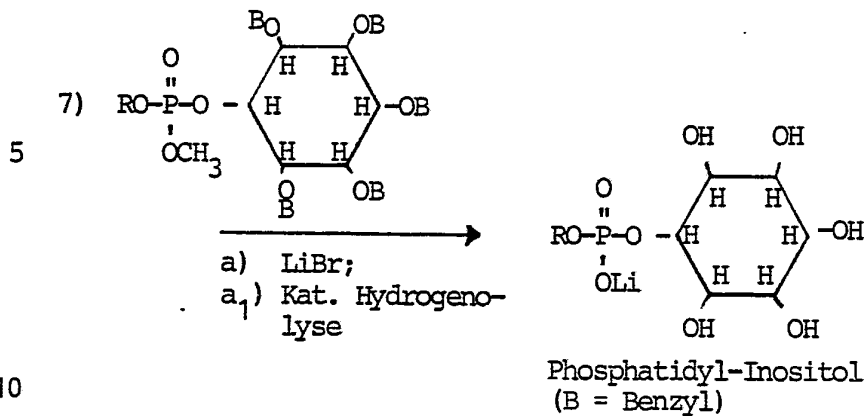
20

- 16 -



Schema A (Fortsetzung):

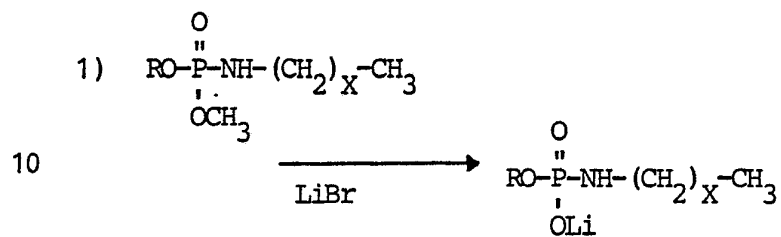
- 18 -

Schema A (Fortsetzung):

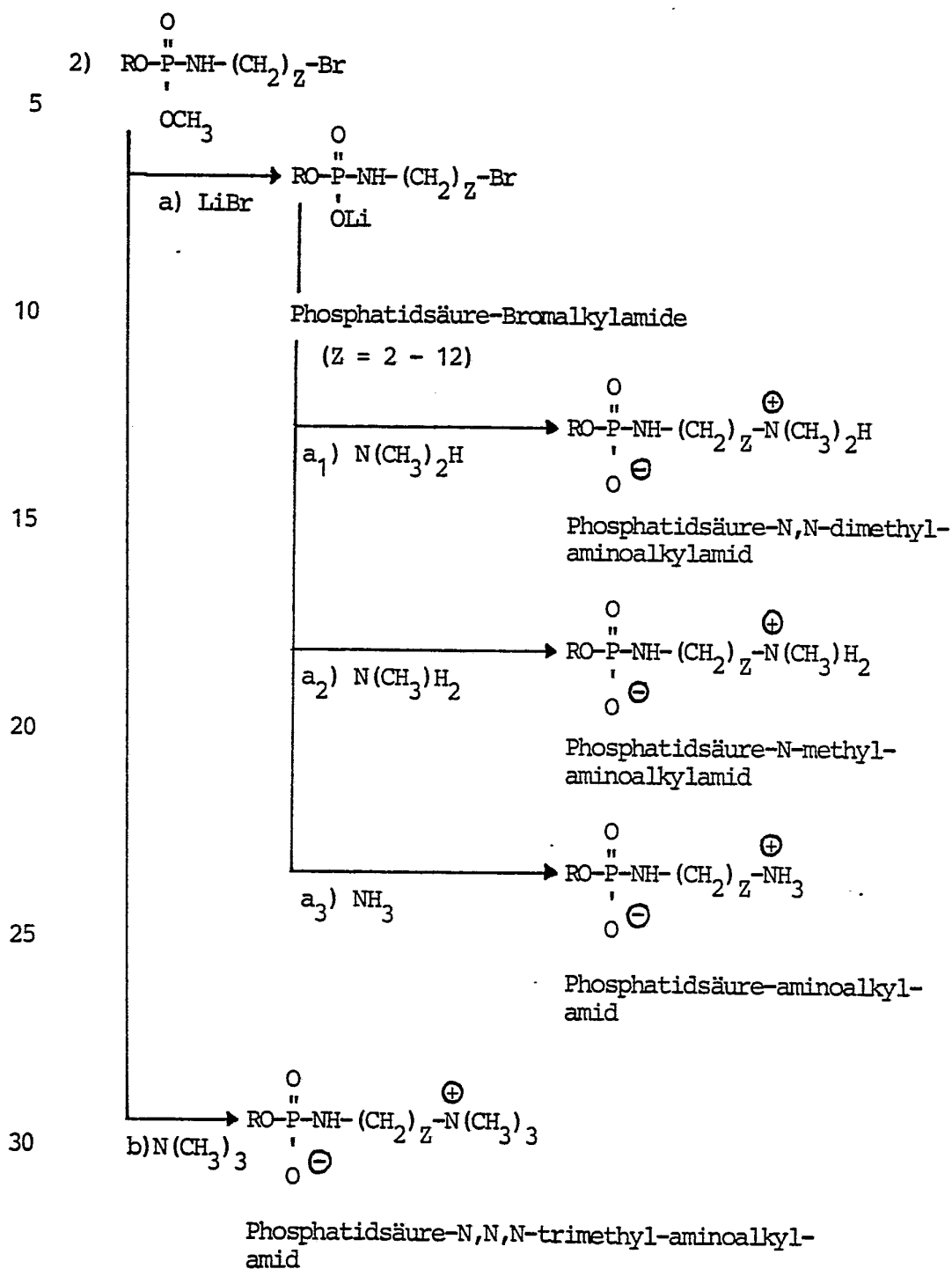
35

Schema B:

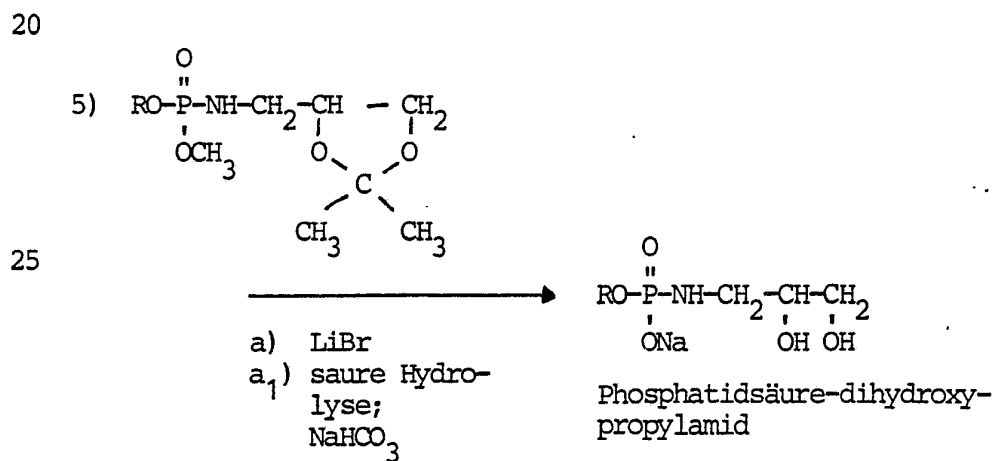
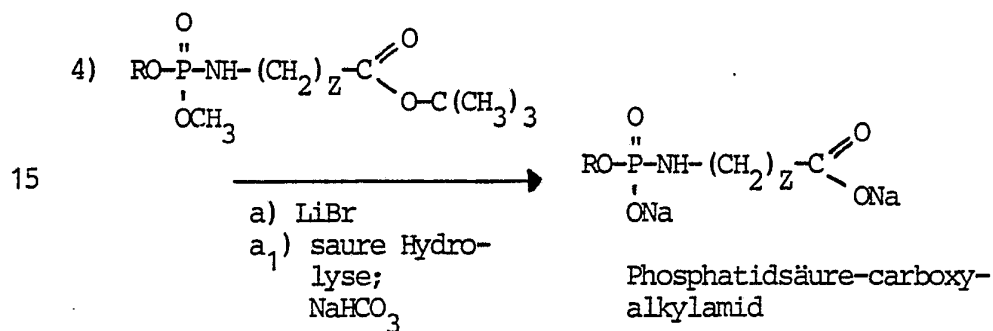
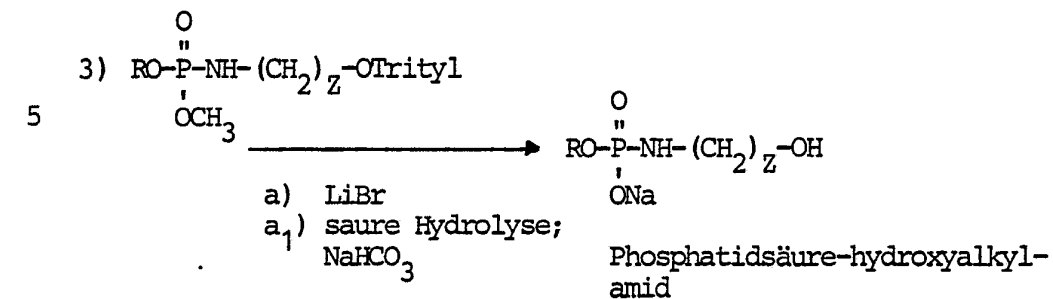
Diester-, Monoester-, Äther/Ester-, Monoäther- und Di-
 ätherglycerinphosphorsäureamide (R = GlycerinGrundkörper
 5 mit den Resten R¹ und R²; X = NH).



Phosphatidsäureamide
 (X = 0 - 20)

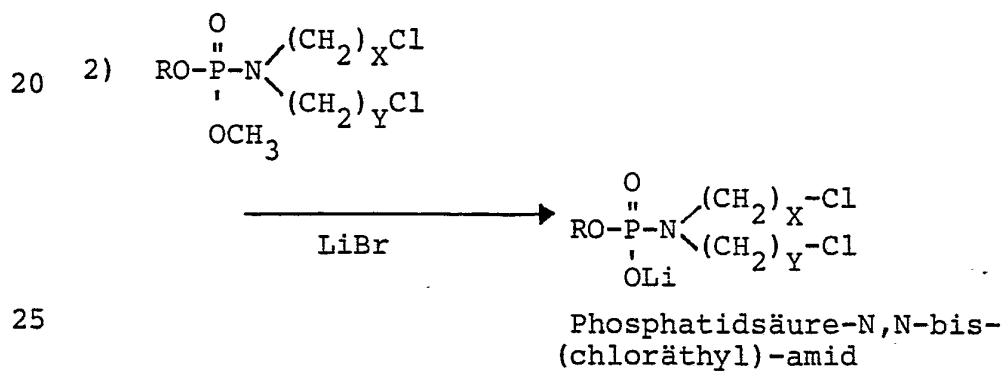
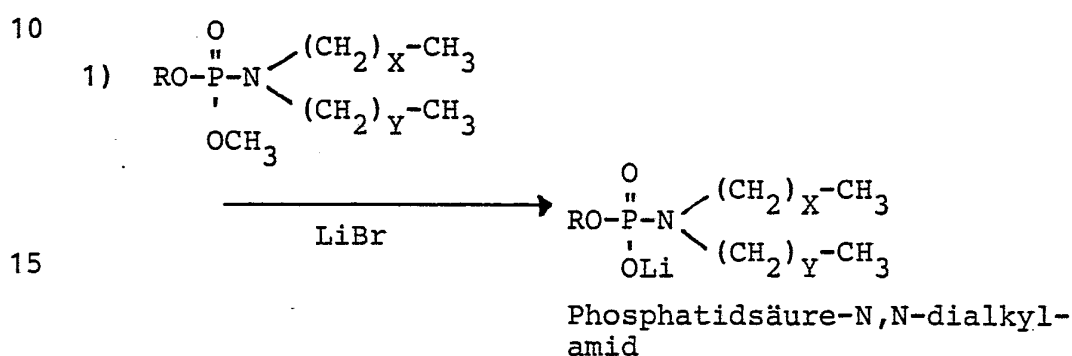
Schema B (Fortsetzung):

Schema B (Fortsetzung):



Schema C:

Diester-, Monoester-, Äther/Ester-, Monoäther- und Di-
 ätherglycerin-phosphorsäuredialkylamide (R = Glycerin-
 5 grundkörper mit den Resten R¹ und R²; X = N(R³)).



30

35

BeispieleDiester-Phospholipide
gleichkettig

5

a) 1,2-Dibenzyl-sn-Glycerin

- Ausgangsprodukt ist 3,4-Isopropyliden-D-Mannit
(C.F. Wiggins, J. Chem. Soc. 13, 1946). Eine Lösung von
0,1 Mol in 1 l Toluol wird mit 0,5 Mol K-tert.-Butylat
10 versetzt und unter Rückfluß gekocht. Man tropft unter
Rühren 0,5 Mol Benzylchlorid ein. Nach Abschluß der
Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit
Wasser extrahiert und die Toluolphase einrotiert.
Der Rückstand wird zur Deacetonierung in 1 l Methanol/
15 2-Propanol 1:1 (v/v) aufgenommen, mit 50 ml 2N-H₂SO₄
versetzt und unter Rückfluß gekocht. Nach Vollständigkeit
der Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit 1 l Diisopropyl-
äther versetzt und zweimal mit 1 l Wasser gewaschen. Die
Diisopropylätherphase wird einrotiert und das Zwischen-
20 produkt, 1,2,5,6-Tetrabenzyl-D-Mannit wird chromato-
graphisch an Kieselgel gereinigt. Die Ausbeuten liegen
bei 90 - 95 %.

1,2,5,6-Tetrabenzyl-D-Mannit

- 25 (C₃₄ H₃₈ O₆; 542,68)
ber. C 75,25 H 7,06
gef. C 75,11 H 6,99

- 1,2,5,6-Tetrabenzyl-D-Mannit (0,1 Mol) wird in 500 ml
30 Benzol gelöst und portionsweise mit Bleitetraacetat
(ca. 0,1 Mol) versetzt, bis das Ausgangsprodukt voll-
ständig umgesetzt ist (DC-Kontrolle). Man wäscht zwei-
mal mit jeweils 500 ml Wasser, rotiert die Benzolphase
ein und nimmt den Rückstand in 500 ml Methanol auf.
35 Die Lösung der Aldehyde in Methanol wird portionsweise

- 24 -

mit NaBH_4 (ca. 0,1 Mol) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit 500 ml Diisopropyläther versetzt und mit Wasser gewaschen. Die Diisopropylätherphase wird einrotiert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Die Ausbeute an 1,2-Dibenzyl-sn-glycerin beträgt 95 %; Drehwert $\alpha_D^{20} = -0,48$ (in Substanz).

1,2-Dibenzyl-sn-Glycerin

($\text{C}_{17} \text{H}_{20} \text{O}_3$; 272,35)

10 ber. C 74,97 H 7,40

gef. C 74,91 H 7,40.

b) Phosphorylierung

1,2-Dibenzyl-sn-Glycerin (0,1 Mol) werden in 500 ml
15 THF gelöst und mit Triäthylamin (0,2 Mol) versetzt. Man tropft die Lösung unter starkem Rühren bei 15°C zu Phosphoroxychlorid (0,15 Mol) in 100 ml THF. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird vom ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert, mit
20 100 ml Toluol versetzt und im Vakuum bei 40°C einrotiert (Entfernung von überschüssigem POCl_3). Der ölige Rückstand besteht hauptsächlich aus 1,2-Dibenzyl-sn-Glycero-3-Phosphorsäuredichlorid, das in 500 ml THF gelöst und tropfenweise mit Triäthylamin (0,3 Mol) und dann mit
25 den entsprechenden Alkoholen, z. B. N-BOC-Serin-tert.-Butylester (0,15 Mol) (BOC = Butyloxycarbonyl) versetzt wird. Nach Beendigung der Reaktion wird mit Methanol (1 Mol) versetzt und nach vollständiger Reaktion aufgearbeitet. Man gibt 500 ml Diisopropyläther zu und extrahiert die organische Phase mit Wasser. Die Diisopropylätherphase wird einrotiert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,2-Dibenzyl-sn-Glycero-3-Phospho-Methyl-N-BOC-Serin-tert.-Butylester in Ausbeuten von 80 %.

35

- 25 -

1,2-Dibenzyl-sn-Glycero-3-Phospho-Methyl-N-BOC-Serin-
tert.-Butylester

(C₃₀H₄₄NO₁₀P; 609,67)

ber. C 59,10 H 7,28 N 2,30 P 5,08

5 gef. C 58,95 H 7,31 N 2,17 P 5,01.

c) Katalytische Debenzylierung

1,2-Dibenzyl-sn-Glycero-3-Phospho-Methyl-N-BOC-Serin-
tert.-Butylester (0,1 Mol) werden in 400 ml THF gelöst
10 und mit 10 g Pd/C (10 % Pd auf Aktivkohle) und 1 g Pal-
ladiumschwarz versetzt. Man beläßt unter Rühren solange
unter H₂-Atmosphäre, bis die H₂-Aufnahme abgeschlossen
ist. Die Reaktion läuft quantitativ ab. Man filtriert
den Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel im
15 Vakuum. Der ölige Rückstand wird direkt weiter umge-
setzt.

sn-Glycero-3-Phospho-Methyl-N-BOC-Serin-tert.-Butyl-
ester

20 (C₁₆H₃₂NO₁₀P; 429,415)

ber. C 44,75 H 7,51 N 3,26 P 7,21

gef. C 44,59 H 7,39 N 3,14 P 7,12.

Durch entsprechende Umsetzung mit anderen Alkoholen kön-
25 nen weitere zentrale Zwischenprodukte erhalten werden,
zum Beispiel:

sn-Glycero-3-Phospho-Methyl-Bromoäthylester

(C₆H₁₄BrO₆P; 269,07)

30 ber. C 26,78 H 5,25 P 11,51

gef. C 26,63 H 5,21 P 11,01.

d) Acylierung

Die Zwischenprodukte mit zwei freien Hydroxylgruppen in
35 sn-1-und sn-2-Position des Glycerins können nun mit den



- 26 -

- gewünschten Fettsäuren umgesetzt werden, beispielsweise mit Palmitinsäure oder mit Ölsäure. Dazu werden 0,1 Mol in 300 ml Methylenchlorid gelöst, mit den Fettsäuren (0,25 Mol) in 200 ml Methylenchlorid, mit Dicyclohexylcarbodiimid (0,25 Mol) und 4-Dimethyl-Aminopyridin (0,05 Mol) versetzt. Unter Rühren bei 20°C wird nach Abschluß der Reaktion vom ausgefallenen Harnstoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und die Methylenchloridphase einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel durch Chromatographie gereinigt. Die Ausbeute an acyliertem Produkt beträgt 95 %.

1,2-Dioleoyl-sn-Glycero-3-Phospho-Methyl-N-BOC-L-Serintert.-Butylester

- 15 (C₅₂ H₉₆ N O₁₀ P; 926,32)
ber. C 65,17 H 10,10 N 1,46 P 3,23
gef. C 64,86 H 10,11 N 1,47 P 3,17.

e) Demethylierung

- 20 Der Phosphorsäurediester mit dem geschützten Serin (0,1 Mol) wird mit einer Lösung von LiBr (0,5 Mol) in Äthylmethylketon, 500 ml, versetzt und 60 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Spaltung ist quantitativ. Man versetzt mit Diisopropyläther und extrahiert mit Wasser.
25 Die Diisopropylätherphase wird einrotiert und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.

f) Abspaltung der Serinschutzgruppen

- Der Rückstand aus e) (0,1 Mol) wird in 300 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C mit 150 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach Zusatz von 30 ml 70 % HClO₄ wird 60 Minuten bei 0°C gerührt. Die Spaltung ist vollständig. Man versetzt mit 300 ml Chloroform, 600 ml Wasser und 600 ml Methanol. Die Chloroformphase wird in 600 ml 1M
35 NaHCO₃ versetzt. Nach Zusatz von 600 ml CH₃OH wird



kräftig geschüttelt und die Chloroformphase nach Phasenseparation einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Die Ausbeute beträgt 95 %, bezogen auf den Phosphorsäuretriester.

5

1,2-Dioleoyl-sn-Glycero-3-Phosphoserin

(C₄₂ H₇₇ N Na O₁₀ P; 810,05)

ber. C 62,28 H 9,58 N 1,73 P 3,82

gef. C 62,09 H 9,41 N 1,49 P 3,69.

10

gemischtkettig

a) Phosphorylierung

1-Trityl-2-Benzyl-sn-Glycerin (0,1 Mol) wird in 500 ml THF gelöst und mit Triäthylamin (0,2 Mol) versetzt.

- 15 Man tropft die Lösung bei 15°C unter starkem Rühren zu Phosphoroxychlorid (0,15 Mol) in 100 ml THF. Nach Beendigung der Reaktion wird filtriert, mit 100 ml Toluol versetzt und im Vakuum bei 40°C einrotiert (überschüssiges Triäthylamin und Phosphoroxychlorid werden abgezogen).
- 20 Der Rückstand, hauptsächlich 1-Trityl-2-Benzyl-sn-Glycero-3-Phosphodichlorid, wird in 500 ml THF aufgenommen und mit Triäthylamin (0,3 Mol) versetzt. Man tropft in diese Lösung beispielsweise Bromalkanole (0,2 Mol) bei 30°C ein und versetzt nach Beendigung der
- 25 Reaktion mit Methanol (1 Mol). Die Methanolyse ist bei 30°C rasch abgeschlossen (ca. 2 Std.). Man versetzt mit 500 ml Diisopropyläther und extrahiert die organische Phase mit Wasser. Die Diisopropylätherphase wird einrotiert.

30

b) Detritylierung

- Der ölige Rückstand (0,1 Mol) aus a) wird in 500 ml CH₃OH, die 5 ml konz. H₂SO₄ enthalten, aufgenommen und auf 50°C erwärmt. Die Reaktion ist nach 10 Min. vollständig,
- 35 man kühlt auf 0°C und filtriert den kristal-

- 28 -

linen Trityl-Methyläther ab. Nach Zusatz von Chloroform, 500 ml, wird mit 500 ml 1M NaHCO_3 gewaschen (pH der wäßrigen Phase soll mindestens 5 betragen). Die Chloroformphase wird über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert.

5

c) Erste Acylierung

Der Rückstand aus a) wird in 500 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit Palmitinsäure (0,25 Mol) versetzt. Nach Zusatz von Dicyclohexylcarbodiimid (0,25 Mol) und 4-Dimethyl-Aminopyridin (0,05 Mol) wird bei 20°C für 3 Std. gerührt. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, wäscht das Filtrat mit Wasser und entfernt das Methylenchlorid im Vakuum. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Die Ausbeute beträgt 15 75 % bezogen auf 1-Trityl-2-Benzyl-sn-Glycerin.

d) Katalytische Debenzylierung

1-Palmitoyl-2-Benzyl-sn-Glycero-3-Phospho-Methyl-Bromoalkylester (0,1 Mol) wird in Diisopropyläther, 500 ml, 20 gelöst und mit 10 g Pd/C-Katalysator (10 % Pd) und 1 g Palladiumschwarz versetzt. Unter H_2 -Atmosphäre wird solange gerührt, bis die Wasserstoffaufnahme vollständig ist. Man erhält quantitativ 1-Palmitoyl-sn-Glycero-3-Phospho-Methyl-Bromoalkylester. Vom Katalysator wird 25 abfiltriert, THF vom Filtrat abgezogen und der Rückstand in 500 ml Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen.

e) Zweite Acylierung

Die Tetrachlorkohlenstofflösung des Phosphorsäuretri- 30 esters (0,1 Mol) wird mit Dicyclohexylcarbodiimid (0,25 Mol) und Ölsäure (0,25 Mol) versetzt. Nach Zusatz von 4-Dimethyl-Aminopyridin wird bei 20°C solange gerührt, bis die Reaktion vollständig ist (DC-Kontrolle).

35 Man trennt den Niederschlag durch Filtration ab, ex-

Ersatzblatt



- 29 -

trahiert mit Wasser und engt die Tetrachlorkohlenstoffphase im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1-Palmitoyl-2-Oleoyl-sn-Glycero-3-Phospho-Methyl-Bromoalkylester in Ausbeuten von ca. 95 %.

f) Demethylierung

Der Phosphorsäuretriester (0,1 Mol) aus e) wird mit 0,5 Mol LiBr in 500 ml Äthylmethyleketon versetzt und 60 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Ausbeute an Li-Salz von 1-Palmitoyl-2-Oleoyl-sn-Glycero-3-Phospho-Bromoalkylester ist quantitativ.

g) Aminierung

Zur Aminierung der Bromoalkylester kann in an sich bekannter Weise verfahren werden (vgl. z. B. H. Eibl und A. Nicksch, Chem. Phys. Lipids 22 (1978) 1; W. Diembeck und H. Eibl, Chem. Phys. Lipids 24 (1979) 237). Die Umsetzung mit dem Amin, z. B. Trimethylamin, erfolgt z. B. in Chloroform/Propanol-(2) (1/1) als Lösungsmittel.

h) Direkte Aminierung der Phosphorsäuretriester

Die Phosphorsäuretriester (0,1 Mol) aus e) werden in 500 ml Chloroform gelöst und mit 500 ml 2-Propanol versetzt, das Trimethylamin (1 Mol) enthält. Nach 24 Std. bei 50°C ist die Reaktion vollständig. Man zieht das Lösungsmittel ab und versetzt mit jeweils 500 ml Chloroform, Methanol und Wasser. Die Chloroformphase enthält 1-Palmitoyl-2-Oleoyl-sn-Glycero-3-Phospho-N,N,N-Trimethylalkanolaminester. Man entfernt das Lösungsmittel und reinigt durch Chromatographie. Die Ausbeuten betragen mehr als 90 %.

35

ERGÄNZELATT



Monoester-Phospholipidea) Demethylierung

Die Produkte der ersten Acylierung (gemischtkettig, Reaktion c)) werden mit LiBr demethyliert; so wird
5 beispielsweise 1-Palmitoyl-2-Benzyl-sn-Glycero-3-Phospho-Methyl-Bromoalkylester (0,1 Mol) mit LiBr (0,5 Mol) in 500 ml Äthylmethylketon unter Rückfluß gekocht. Nach 60 Min. ist die Umsetzung quantitativ. Die Aminierung kann wie vorstehend unter g) beschrieben
10 erfolgen.

b) Katalytische Debenzylierung

1-Palmitoyl-2-Benzyl-sn-Glycero-3-Phospho-N,N,N-Tri-methylalkanolaminester (0,1 Mol) werden in Alkohol,
15 1 l, gelöst und mit 10 g Pd/C-Katalysator (10 % Palladium auf Aktivkohle) und 1 g Palladiumschwarz versetzt. Man rührt bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme. Die Debenzylierung erfolgt quantitativ. Man filtriert den Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel im
20 Vakuum. Der Rückstand wird in 100 ml CHCl_3 aufgenommen und mit 400 ml Aceton gefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Monoäther-Phospholipide

25 Die Monoäther-Phospholipide können auf völlig gleiche Weise wie die Monoester-Phospholipide dargestellt werden. Als Ausgangsprodukt wird in diesem Falle beispielsweise 1-Octadecyl-2-Benzyl-sn-Glycerin verwendet.

30 Äther/Ester-Phospholipide

Man erhält Äther/Ester-Phospholipide, wenn man beispielsweise 1-Octadecyl-2-Benzyl-sn-Glycerin als Ausgangsprodukt verwendet und nach dem Verfahren für Di-
ester-Phospholipide, gemischtkettig, vorgeht.

35

Nach der Phosphorylierung a) erfolgt jedoch sofort die katalytische Debenzylierung d) und die zweite Acylierung e). Dann wird, wie dort beschrieben, weiterverfahren.

5

Diäther-Phospholipide

1,2-Diäther-sn-Glycerine können wie die 1,2-Diester-sn-Glycerine in die entsprechenden Phospholipide umgewandelt werden, wenn man wie unter Diester-Phospholipiden, gleichkettig, verfährt und die Verfahrensschritte b), Phosphorylierung, e), Demethylierung und f), Abspaltung der Schutzgruppen, anwendet.

15

20

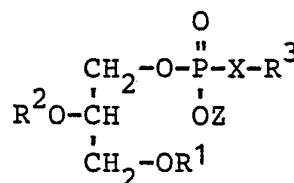
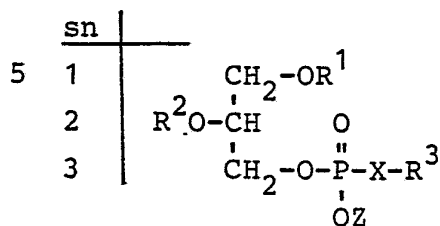
25

30

35

Patentansprüche

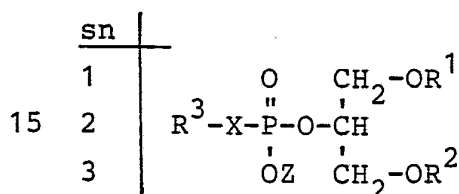
1. Glycerinderivate der Formeln I, II und III



10

(I)

(II)



(III)

20

worin Z Methyl, gegebenenfalls einen Phenylrest enthaltendes Alkyl mit einer C-C-Mehrfachbindung in β -Stellung, Benzyl oder ein Äquivalent eines physiologisch verträglichen Kations ist, R¹ und R² gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, den Rest R oder den Acylrest -COR bedeuten, in 1- oder 3-Stellung auch Trityl, R Alkyl mit 1 bis 24 Kohlenstoffatomen oder Halogen-, Hydroxy- oder Carboxyalkyl mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt und Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten kann, und durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Arylreste substituiert sein kann, und worin eine Hydroxy- und/oder Carboxygruppe auch

- 33 -

- eine Schutzgruppe enthalten kann, X die Bedeutung O, NH oder N (R^3) besitzt, und R^3 , wenn X = O ist, Alkyl mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder Halogen-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Trimethylammonio-,
- 5 Hydroxy- oder Carboxyalkyl mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt und Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten kann, und durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Arylreste substituiert sein kann, bedeutet, worin eine
- 10 Amino-, Hydroxy- und/oder Carboxygruppe auch eine Schutzgruppe enthalten kann, oder D- oder L-2-tert.-Butyloxycarbonylamino-2-tert.-butyloxycarbonyl-äthyl-, 1,2- oder 2,3-Isopropylidendioxy-propyl-, 1,2-, 1,3- oder 2,3-Dibenzoyloxy-propyl-, 1,2,3,4,5-Pentabenzoyloxy-
- 15 cyclohexyl- oder N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 14 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten, worin die Aminogruppen auch Schutzgruppen enthalten können, bedeutet, wenn X = NH ist, Alkyl mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder Halogen-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Trimethylammonio-, Hydroxy- oder Carboxyalkyl mit 2 bis 12
- 20 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt und Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten kann, und durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Arylreste substituiert sein kann, oder 1,2-Dihydroxypropyl bedeutet, worin eine Amino-, Hydroxy-
- 25 und/oder Carboxygruppe auch eine Schutzgruppe enthalten kann, und, wenn X = $N(R^3)$ ist, gleich oder verschieden ist und Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder Halogenalkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, worin eine Alkylgruppe geradkettig oder
- 30 verzweigt und Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten kann, und durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Arylreste substituiert sein kann.

35 2. Glycerinderivate der Formel I oder II nach An-

- 34 -

spruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 den Rest $-(CH_2)_m-CH_3$, worin m 13 - 19 ist, und R^2 einen Acylrest COR bedeutet.

- 5 3. Glycerinderivate der Formel I oder II nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 den Rest $-(CH_2)_m-CH_3$, worin m 13 - 19 ist, bedeutet, R^2 ein Wasserstoffatom und, wenn $X = 0$ ist, R^3 Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, durch Hydroxy oder Trityloxy
10 ω -substituiertes Alkyl mit 2 bis 11 Kohlenstoffatomen, durch Carboxy oder tert.-Butyloxycarbonyl ω -substituiertes Alkyl mit 1 bis 11 Kohlenstoffatomen, 2-(Amino- oder tert.-Butyloxycarbonylamino)-2-tert.-butyloxycarbonyl-äthyl, 1,2-Dihydroxy- oder 1,2-Isopropylidendioxy-propyl, Pentahydroxy- oder Pentabenzyl-
15 cyclohexyl, oder durch Brom, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Trimethylammonio, tert.-Butyloxycarbonylamino, tert.-Butyloxycarbonylmethylamino ω -substituiertes Alkyl mit 3 - 11 Kohlenstoffatomen bedeutet,
20 wenn $X = NH$ ist, R^3 Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, durch Brom, Hydroxy, Trityloxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder Trimethylammonio ω -substituiertes Alkyl mit 2 - 11 Kohlenstoffatomen, durch Carboxy oder tert.-Butyloxycarbonyl ω -subst. Alkyl
25 mit 1 bis 11 Kohlenstoffatomen oder 1,2-Dihydroxy- oder 1,2-Isopropylidendioxy-propyl bedeutet, und, wenn $X = N(R^3)$ ist, R^3 verschieden oder gleich ist und Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ω -Chloralkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

30

4. Verfahren zur Weiterverarbeitung der Verbindungen der Formeln I, II oder III nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Phospholipiden, dadurch gekennzeichnet, daß man

35

- 35 -

- 5 a) zur Herstellung von Diester-phospholipiden mit gleichen Acylresten von einer Verbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 = Wasserstoff bedeutet, diese acyliert und danach mit Lithiumbromid demethyliert, oder
- 10 b) zur Herstellung von Diester-phospholipiden mit ungleichen Acylresten von einer Ausgangsverbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 verschieden sind und R^1 Alkanoyl, Benzyl, Allyl oder Trityl und R^2 Alkanoyl, Benzyl oder Allyl bedeutet, wobei ein Rest R^1 oder R^2 eine Alkanoylgruppe ist, eine Benzyl-, Allyl- oder Tritylgruppe R^1 oder R^2 abspaltet, die fre werdende Hydroxylgruppe acyliert und danach mit Lithiumbromid demethyliert, oder
- 15 c) zur Herstellung von Monoester-phospholipiden von einer Ausgangsverbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 verschieden sind und R^1 Alkanoyl, Benzyl, Allyl oder Trityl bedeutet, R^2 Alkanoyl, Benzyl oder Allyl, wobei ein Rest R^1 oder R^2 eine Alkanoylgruppe ist, und mit Lithiumbromid demethyliert, oder
- 20 d) zur Herstellung von Monoäther-phospholipiden von einer Verbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 verschieden sind und R^1 Alkyl, Benzyl, Allyl oder Trityl bedeutet, R^2 Alkyl, Benzyl oder Allyl, wobei ein Rest R^1 oder R^2 eine Alkylgruppe ist, und mit Lithiumbromid demethyliert, oder
- 25 e) zur Herstellung von Äther/Ester-phospholipiden von einer Verbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 verschieden sind und R^1 Alkyl, Benzyl, Allyl oder Trityl bedeutet, R^2 Alkyl, Benzyl oder Allyl, wobei ein Rest R^1 oder R^2 eine Alkylgruppe ist, eine Benzyl-, Allyl- oder Tritylgruppe R^1 oder R^2 abspaltet, die
- 30
- 35

ERSATZELATT



- 36 -

entstehende Hydroxygruppe acyliert und danach mit Lithiumbromid demethyliert, oder

- 5 f) zur Herstellung von Diäther-phospholipiden von einer Verbindung ausgeht, in der R^1 und R^2 Alkyl sind, und mit Lithiumbromid demethyliert,

10 und wenn erforderlich oder erwünscht, in einer nach a) bis f) erhaltenen Verbindung auf an sich bekannte Weise vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/oder den Phosphor enthaltenden Rest aminiert oder in einen anderen Phosphor enthaltenden Rest überführt, wobei die Abspaltung von Benzyl, Allyl oder Trityl auch nach der Aminierung oder Überführung in einen anderen Phosphor
15 enthaltenden Rest erfolgen kann.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I oder II nach Anspruch 2 oder 3.

- 20 6. Arzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine Mischung aus ca. 80 - 95 Gew.-% einer 1-Alkyl-2-acylverbindung nach Anspruch 2 und ca. 20 - 5 Gew.-% einer 1-Alkyl-2-OH-Verbindung nach Anspruch 3 enthalten.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 83/00124

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl.³: C 07 F 9/10; C 07 F 9/09; C 07 F 9/24; A 61 K 31/66																										
II. FIELDS SEARCHED <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%; text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁴</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; text-align: center;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="height: 40px; vertical-align: middle; text-align: center;">Int.Cl.³</td> <td style="text-align: center;">C 07 F 9/00</td> </tr> </table> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵			Classification System	Minimum Documentation Searched ⁴		Classification Symbols	Int.Cl. ³	C 07 F 9/00																		
Classification System	Minimum Documentation Searched ⁴																									
	Classification Symbols																									
Int.Cl. ³	C 07 F 9/00																									
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; text-align: center;">Category *</th> <th style="width: 60%; text-align: center;">Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="width: 30%; text-align: center;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>Syntheses, no. 5, May 1982, Spyer/Rhein (DE) C.A.A. Van Boeckd: "Synthesis of 2-O-acetyl-3-O-hexadecyl-sn-1-glycerolphosphorylcholine, the enantiomer of platelet activating factor (PAF)", pages 399-402, see the whole article</td> <td style="text-align: center;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>US, A, 4329302 (D.J. HANAHAN) 11 May 1982, see the whole article</td> <td style="text-align: center;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>Chemical Abstracts, vol. 96, no. 21, 24 May 1982, Columbus, Ohio, (US) W.E. Berdel: "Antitumor action of alkyl-lysophospholipids, see page 35, column 1, abstract 174024h, Anticancer Res. 1981, 1(6), 345-51 (Eng.)</td> <td style="text-align: center;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>DE, A, 2619686 (MAX-PLANCK GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN) 24 November 1977, see the whole document</td> <td style="text-align: center;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>FR, A, 2081546 (Dr. KARL THOMAE GMBH) 03 December 1971, see the whole document</td> <td style="text-align: center;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>EP, A, 0036583 (MAX-PLANCK GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN) 30 September 1981, see the whole document</td> <td style="text-align: center;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">P</td> <td>Chemical Abstracts, vol. 98, no. 4, 24 January 1983, Columbus, Ohio, (US), see page 342, column 2, abstract 22276v, JP, A, 57145811 (TOYAMA CHEMICAL) 09 September 1982</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸	X	Syntheses, no. 5, May 1982, Spyer/Rhein (DE) C.A.A. Van Boeckd: "Synthesis of 2-O-acetyl-3-O-hexadecyl-sn-1-glycerolphosphorylcholine, the enantiomer of platelet activating factor (PAF)", pages 399-402, see the whole article	1-6	A	US, A, 4329302 (D.J. HANAHAN) 11 May 1982, see the whole article	1-6	A	Chemical Abstracts, vol. 96, no. 21, 24 May 1982, Columbus, Ohio, (US) W.E. Berdel: "Antitumor action of alkyl-lysophospholipids, see page 35, column 1, abstract 174024h, Anticancer Res. 1981, 1(6), 345-51 (Eng.)	1-6	A	DE, A, 2619686 (MAX-PLANCK GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN) 24 November 1977, see the whole document	1-6	A	FR, A, 2081546 (Dr. KARL THOMAE GMBH) 03 December 1971, see the whole document	1-6	A	EP, A, 0036583 (MAX-PLANCK GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN) 30 September 1981, see the whole document	1-6	P	Chemical Abstracts, vol. 98, no. 4, 24 January 1983, Columbus, Ohio, (US), see page 342, column 2, abstract 22276v, JP, A, 57145811 (TOYAMA CHEMICAL) 09 September 1982	
Category *	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸																								
X	Syntheses, no. 5, May 1982, Spyer/Rhein (DE) C.A.A. Van Boeckd: "Synthesis of 2-O-acetyl-3-O-hexadecyl-sn-1-glycerolphosphorylcholine, the enantiomer of platelet activating factor (PAF)", pages 399-402, see the whole article	1-6																								
A	US, A, 4329302 (D.J. HANAHAN) 11 May 1982, see the whole article	1-6																								
A	Chemical Abstracts, vol. 96, no. 21, 24 May 1982, Columbus, Ohio, (US) W.E. Berdel: "Antitumor action of alkyl-lysophospholipids, see page 35, column 1, abstract 174024h, Anticancer Res. 1981, 1(6), 345-51 (Eng.)	1-6																								
A	DE, A, 2619686 (MAX-PLANCK GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN) 24 November 1977, see the whole document	1-6																								
A	FR, A, 2081546 (Dr. KARL THOMAE GMBH) 03 December 1971, see the whole document	1-6																								
A	EP, A, 0036583 (MAX-PLANCK GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN) 30 September 1981, see the whole document	1-6																								
P	Chemical Abstracts, vol. 98, no. 4, 24 January 1983, Columbus, Ohio, (US), see page 342, column 2, abstract 22276v, JP, A, 57145811 (TOYAMA CHEMICAL) 09 September 1982																									
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents: ¹⁵ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: ¹⁵ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family																						
* Special categories of cited documents: ¹⁵ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family																									
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; text-align: center;"> Date of the Actual Completion of the International Search ² 11 October 1983 (11.10.83) </td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; text-align: center;"> Date of Mailing of this International Search Report ² 03 December 1983 (03.12.83) </td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; text-align: center;"> International Searching Authority ¹ European Patent Office </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; text-align: center;"> Signature of Authorized Officer ²⁰ </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search ² 11 October 1983 (11.10.83)	Date of Mailing of this International Search Report ² 03 December 1983 (03.12.83)	International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰																				
Date of the Actual Completion of the International Search ² 11 October 1983 (11.10.83)	Date of Mailing of this International Search Report ² 03 December 1983 (03.12.83)																									
International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰																									

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)			-2-
Category *	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No ¹⁸	
P	DE, A, 3141472 (A. NATTERMANN & CIE. GMBH) 05 May 1983, see the whole document	1-6	
P	EP, A, 0072940 (MAX-PLANCK GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN) 02 March 1983 , see the whole document	1-6	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/DE 83/00124 (SA 5432)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 21/10/83

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 4329302	11/05/82	None	
DE-A- 2619686	24/11/77	NL-A- 7704723	08/11/77
		BE-A- 854270	04/11/77
		LU-A- 77248	13/12/77
		FR-A, B 2364656	14/04/78
		AU-A- 2481977	09/11/78
		JP-A- 52134027	09/11/77
		GB-A- 1583661	28/01/81
		CA-A- 1094455	27/01/81
		AU-B- 517586	13/08/81
		SE-A- 7705071	05/11/77
FR-A- 2081546	03/12/71	NL-A- 7102494	31/08/71
		DE-A, B, C 2009342	02/09/71
		GB-A- 1334137	17/10/73
		BE-A- 763579	26/08/71
		US-A- 4119714	10/10/78
EP-A- 0036583	30/09/81	DE-A- 3011738	01/10/81
		JP-A- 56154491	30/11/81
		US-A- 4382035	03/05/83
DE-A- 3141472	05/05/83	None	
EP-A- 0072940	02/03/83	DE-A- 3130867	24/02/83

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 83/00124

I. KLASSEFIZKATION DES ANMELDUNGS-GE-GENSTANDS (bei mehreren Klassifizierungssymbolen sind alle anzugeben) ³ Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl.³: C 07 F 9/10; C 07 F 9/09; C 07 F 9/24; A 61 K 31/66		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁴		
Klassifizierungssystem	Klassifizierungssymbole	
Int.Kl. ³	C 07 F 9/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁵		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN^{1,3}		
Art ⁶	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ⁷	Betr. Anspruch Nr. ¹⁸
X	Synthesen, Nr. 5, Mai 1982, Spyer/Rhein (DE) C.A.A. Van Boeckel: "Synthesis of 2-0-acetyl-3-0-hexadecyl-sn-1-glycerolphosphorylcholine, the enantiomer of platelet activating factor (PAF)", Seiten 399-402, siehe den ganzen Artikel --	1-6
A	US, A, 4329302 (D.J. HANAHAN) 11. Mai 1982, siehe den ganzen Artikel --	1-6
A	Chemical Abstracts, Band 96, Nr. 21, 24. Mai 1982, Columbus, Ohio (US) W.E. Berdel: "Antitumor action of alkyllysophospholipids, siehe Seite 35, Spalte 1, Zusammenfassung 174024h, Anticancer Res. 1981, 1(6), 345-51 (Eng.) --	1-6
A	DE, A, 2619686 (MAX-PLANCK GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN) --	./.
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁵ A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche ¹	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts ²	
11. Oktober 1983	03 NOV 1983	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Beauftragten ¹¹	
Europäisches Patentamt	G.L.M. KRUYDENBERG	

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (FORTSETZUNG VON BLATT 2)		
Art*	Bezeichnung der Veröffentlichung ⁶ soweit erforderlich unter Angabe der maßgebenden Teile ¹⁷	Bet. Anspruch Nr. ¹⁸
	24. November 1977, siehe das ganze Dokument	1-6
	--	
A	FR, A, 2081546 (Dr. KARL THOMAE GMBH) 3. Dezember 1971, siehe das ganze Dokument	1-6
	--	
A	EP, A, 0036583 (MAX-PLANCK GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN) 30. September 1981, siehe das ganze Dokument	1-6
	--	
P	Chemical Abstracts, Band 98, Nr. 4, 24. Januar 1983, Columbus, Ohio (US) siehe Seite 342, Spalte 2, Zusammen- fassung 22276v, JP, A, 57145811 (TOYAMA CHEMICAL) 9. September 1982	
	--	
P	DE, A, 3141472 (A. NATTERMANN & CIE. GMBH) 5. Mai 1983, siehe das ganze Dokument	1-6
	--	
P	EP, A, 0072940 (MAX-PLANCK GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN) 2. März 1983, siehe das ganze Dokument	1-6

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/DE 83/00124 (SA 5432)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 21/10/83

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A- 4329302	11/05/82	Keine	
DE-A- 2619686	24/11/77	NL-A- 7704723	08/11/77
		BE-A- 854270	04/11/77
		LU-A- 77248	13/12/77
		FR-A, B 2364656	14/04/78
		AU-A- 2481977	09/11/78
		JP-A- 52134027	09/11/77
		GB-A- 1583661	28/01/81
		CA-A- 1094455	27/01/81
		AU-B- 517586	13/08/81
		SE-A- 7705071	05/11/77
FR-A- 2081546	03/12/71	NL-A- 7102494	31/08/71
		DE-A, B, C 2009342	02/09/71
		GB-A- 1334137	17/10/73
		BE-A- 763579	26/08/71
		US-A- 4119714	10/10/78
EP-A- 0036583	30/09/81	DE-A- 3011738	01/10/81
		JP-A- 56154491	30/11/81
		US-A- 4382035	03/05/83
DE-A- 3141472	05/05/83	Keine	
EP-A- 0072940	02/03/83	DE-A- 3130867	24/02/83

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82